



(19)

(11) Publication number:

08269008 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **07076174**(51) Int'l. Cl.: **C07D207/34 A61K 31/40**(22) Application date: **31.03.95**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **15.10.96**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **MITSUI TOATSU CHEM INC**(72) Inventor: **MATSUNAGA AKIO
NAKAJIMA YUKI
IWATA DAIJI
EDATSUGU HAJIME**

(74) Representative:

**(54) COMPOUND HAVING
DISTAMYCIN-LIKE
STRUCTURE AND
ANTITUMOR AGENT
CONTAINING THE
COMPOUND**

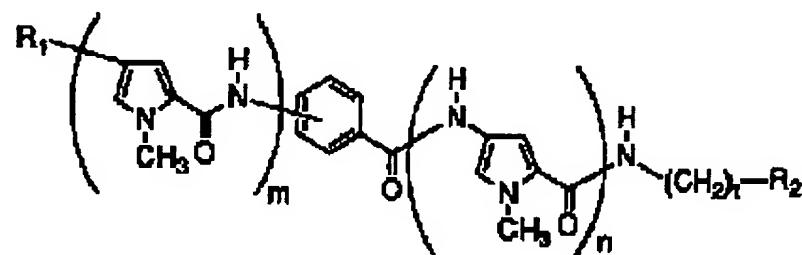
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound having suppressing activity against the growth of tumor cells and useful for treatment of leukemia, osteosarcoma, breast cancer, gastric cancer, etc., when used as an antitumor agent by modifying a partial structure of distamycin.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R₁ is H, R₃(CH₂)_rC0NH (R₃ is H, amino, etc.; r:0-5), etc.; R₂ is H, amidino, etc.; (m) and (n) are each 0,1; (m) and (n) can not be zero at the same time; t=0-5] or its salt, e.g. 4-benzoylamino- 1-methyl-N-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-2-pyrrolecarboxamide. The compound is obtained e.g. by hydrogenating a nitro compound of formula II in the presence of a Pd/C catalyst in a solvent such as methanol to convert to an amino compound and

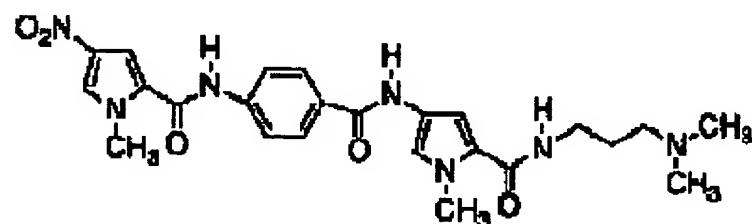
BEST AVAILABLE COPY

subsequently subjecting the product to condensation reaction with chlorambucil of formula III. A nitro compound of formula II is obtained e.g. by starting from 4-(1-methyl-4-nitro-2-pyrrolecarboxamide)benzoic acid ethyl ester.



COPYRIGHT: (C)1996,JPO

I



II



III

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-269008

(43)公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl.
C 07 D 207/34
A 61 K 31/40

識別記号
C 07 D 207/34
ADU

府内整理番号
C 07 D 207/34
A 61 K 31/40

F I
技術表示箇所
ADU

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全18頁)

(21)出願番号 特願平7-76174

(22)出願日 平成7年(1995)3月31日

(71)出願人 000003126
三井東圧化学株式会社
東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(72)発明者 松永 明夫
千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学
株式会社内
(72)発明者 中島 由紀
千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学
株式会社内
(72)発明者 岩田 大二
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧
化学株式会社内

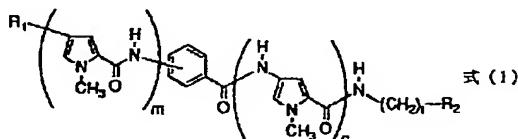
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ディスタマイシン類似構造をもつ化合物と、それを含む抗癌剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】ディスタマイシン誘導体で、抗癌剤として有用な化合物を提供する。

【構成】式(1)で表されるディスタマイシン誘導体、および当該化合物を有効成分として含有する医薬組成物。



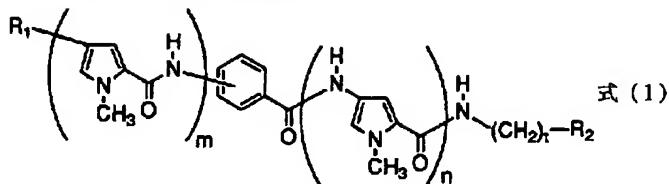
[式中、R₁はH、R₃-(CH₂)_r-CONH-等；R₂はH、NH₂、NHC(=NH)-NH₂、(置換)フェニル基等；R₄はH、NH₂、N(C_H₃)₂等、を示し、m、nは0または1(但し同時に0であることはない)；r、tは0~5の整数、である]

【効果】式(1)で表される化合物は、腫瘍細胞増殖抑制作用を示し、抗癌剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(1) [化1] で表される化合物 *



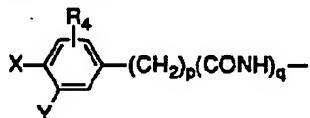
2

*物、またはその薬理学的に許容される塩。

【化1】

[但し、R₁は水素、R₃-(CH₂)_t-CONH-あるいは式(2) [化2] で示す基である。R₂は水素、アミノ基、脂肪族アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、ジメチルスルホニウム基、ジエチルスルホニウム基、フェニル基、置換されたフェニル基、ピリジル基、N-メチルピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、N-メチルピロリル基から選ばれる基あるいは式(2) [化2] で示す基である。mとnは0または1を示す。但し、mとnが両方同時に0であることはない。※

10 ※tは0から5の整数を示す。(但し、R₃は水素、アミノ基、ジメチルアミノ基、脂肪族アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、ジメチルスルホニウム基、ジエチルスルホニウム基、ピリジル基、N-メチルピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、N-メチルピロリル基から選ばれる基である。) 【化2】



(但し、pは0～5の整数を示し、qは式(2)の化合物がR₁を示すとき1である。式(2)の化合物がR₂を示すとき0または1である。R₄は炭素数1から5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシル基、アミノ基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子である。また、XとYは水素または-N(CH₂C_{H₂}C₁)₂であり、XとYの両方が同時に水素であることはない。)】

【請求項2】 式(1)で表される化合物が、4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ基、4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ基、4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ基、3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ基、または[4-N,N-ビス-(2-クロロエチル)アミノ]フェニルアミノ基の何れかを有する4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド誘導体である、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 式(1)で表される化合物が、4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ基、4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ基、4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ基、3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ基、または[4-N,N-ビス-(2-クロロエチル)アミノ]フェニル

アミノ基の何れかを有する1-メチル-N-フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体である、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1から3で表せる化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項5】 請求項1から3で表せる化合物を有効成分として含有する抗癌剤。

30 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、癌細胞の増殖を抑制するディスタマイシン(Distamycin)類似構造をもつ化合物と、それを含む医薬組成物に関する。

【0002】

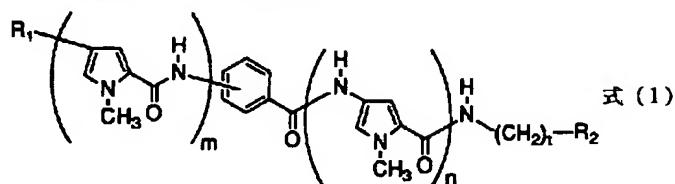
【従来の技術】ディスタマイシンあるいはネトロプシン(Netropsin)は、抗腫瘍活性をもつ物質として知られている(Nature, 1964年, 203巻, 1064-65頁)。これらの化合物はN-メチルピロールを構成単位としてもつことが知られており、かつそのN-メチルピロールが2ないし3単位、アミド結合で結合された構造を特徴としている。すなわち、このN-メチルピロールがアミドで結合された繰り返し構造が、抗癌作用を示す1つの構造的特徴と想像することができる。

【0003】このディスタマイシンにアルキル化剤の部分構造を結合した形をもつ化合物は既に示されている(J. Am. Chem. Soc. 1985年, 107巻, 8266-8268頁、あるいは同雑誌1989年, 111巻, 2700-2712頁)。このような構

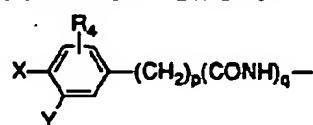
造をもつ抗癌剤の例も示されている（J. Med. Chem. 1989年、32巻、774-778頁、特開昭62-294653、特開平3-504863）。このような化合物の抗癌活性の一部は、このアミド結合で結合された環構造の繰り返し構造が担っている可能性がある。ところが、これまでの少ない知見では、アミド結合でつながれた環構造が抗癌活性の一部を担っていることは予想されても、この中でどの部分構造が本当に必要な構造であるか、或は他にどの様な構造が代替しうるかを予想することは、現在のところ全く不可能である。特に数種の異なった例が示されているということは、別に望ましい構造をもつ化合物の存在を予測させる。この様な新たな構造の探索は、新規な抗癌剤の創製のために特に求められていると考えられる。また、環構造の繰り返し構造に結合させるためのアルキル化部分構造についても、どのような構造が抗癌剤として最適であるか調べられた例も見えない。ところで、クロラムブシル（Chlorambucil）はナイトロジエンマスター等の抗癌剤と同じく、N,N-ビス（2-クロロエチル）アミノ基をもつアルキル化剤に属する抗癌剤である。クロラムブシルの抗癌活性はDNA、酵素等へのアルキル化を行う結果であると想像されている。この化合物の抗癌活性は一応確立されたものであるが、活性は他の抗癌剤と比較して、必ずしも高いとは言えない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、ディスタマイシン類似の構造をもち、抗癌剤として重要な部分*



[但し、R₁は水素、R₃-（CH₂）_t-CONH-あるいは式(2) [化4]で示す基である。R₂は水素、アミノ基、脂肪族アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、ジメチルスルホニウム基、ジエチルスルホニウム基、フェニル基、置換されたフェニル基、ピリジル基、N-メチルピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、N-メチルピロリル基から選ばれる基あるいは式(2) [化4]で示す基である。mとnは0または1を示す。但し、mとnが両方同時に0であることはない。※



(但し、pは0～5の整数を示し、qは式(2)の化合物がR₁を示すとき1である。式(2)の化合物がR₂を示すとき0または1である。R₄は炭素数1から5の

*構造となりうる一群の化合物が存在することを予想して、新たに抗癌活性に必要な部分構造を探索した。また、ディスタマイシンの抗癌活性はアルキル化部分の付加によって高まることが期待できるので、これについても同時に検討を行った。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これらの課題を解決するためにディスタマイシンの部分構造を変換した新規化合物を合成して、抗癌剤として有用な作用を示す骨格の探索を行った。この結果、抗癌剤として有用な化合物として、4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド誘導体、あるいは1-メチル-N-フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体を見いだし、本発明を完成した。これらの化合物は、現在のところ抗癌剤として全く知見がない。これらの化合物はディスタマイシンと同等の腫瘍細胞増殖阻害活性を示した。更に以下に示すように、クロラムブシルあるいは、それと類似の構造をもつ化合物を結合した化合物はディスタマイシンあるいはクロラムブシルより高い抗癌活性を示した。以上のことから、本発明者らはDNAに作用する新規物質であり、新たな抗癌剤を提供する発明を完成するに至った。すなわち、本発明は次の式(1) [化3]で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【0006】

【化3】

※tは0から5の整数を示す。（但し、R₃は水素、アミノ基、ジメチルアミノ基、脂肪族アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、ジメチルスルホニウム基、ジエチルスルホニウム基、ピリジル基、N-メチルピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、N-メチルピロリル基から選ばれる基である。）

【0007】

【化4】

アルキル基、炭素数1～5のアルコキシル基、アミノ基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子である。また、XとYは水素または-N(CH₂)_tC

$H_2 C_1)_2$ であり、XとYの両方が同時に水素であることはない。)]

以下、本発明をさらに詳細に説明する。式(1)の化合物において、R₂およびR₃における脂肪族アミノ基とは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ピペラジニル基、1-メチルピペラジニル基、モルホリノ基、ビペリジノ基が望ましい。置換されたフェニル基としては、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3、4、5-メトキシフェニル基が望ましい。ハロゲン原子とはF、Cl、Brである。薬理学的に許容される塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩のような無機塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、亜酸塩のような有機塩である。

【0008】式(1)で表される化合物のうち、4-ペニソイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド誘導体とは、4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[3-メチル-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[3-クロロ-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[3-クロロ-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-置換]誘導体、4-[置換]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]誘導体、4-[置換]ベンゾイルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド[N-4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]誘導体の何れかを有する化合物である。

【0009】1-メチル-N-フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体とは、4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-N-[置換]フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体、4-[4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-N-[置換]フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体、4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[置換]フェニル-2-ピロールカルボキサミド誘導体、3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-

メチル-N- [置換] フェニル-2-ピロールカルボキ
サミド誘導体、4-[置換]-1-メチル-N-[4-
[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ペ
ンゾイルアミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサ
ミド誘導体、4-[置換]-1-メチル-N-[4-
[3-メチル-4-[N,N-ビス(2-クロロエチ
ル)アミノ]ベンゾイルアミノ]フェニル]-2-ピロ
ールカルボキサミド誘導体、4-[置換]-1-メチル
-N-[4-[3-クロロ-4-[N,N-ビス(2-
クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]フェニル]
-2-ピロールカルボキサミド誘導体、4-[置換]-
1-メチル-N-[4-[3-[N,N-ビス(2-ク
ロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]フェニル]-
2-ピロールカルボキサミド誘導体の何れかを有する化
合物である。

【0010】このなかで望ましい例としては以下のものがある。それぞれは、対応する塩酸塩のような薬理学的に許容される塩の形を望ましい形である。

(化合物1) 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-
[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピ
ロールカルボキサミド

(化合物2) 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド
 (化合物3) 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物4) 4-[(3-ホルミルアミノ) ベンゾイルアミノ] -1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ) プロピル] -2-ビロールカルボキサミド

30 (化合物5) 4-[(4-ホルミルアミノ) ベンゾイルアミノ] -1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ) プロピル] -2-ピロールカルボキサミド

(化合物6) 4-[3-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物7) 4-[4-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ) プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物8) 3-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]ベンズカルボキサミド

(化合物9) 4-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]ベンズカルボキサミド

(化合物10) 4-[3-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロール

カルボキサミド
 (化合物 11) 4 - [4 - [4 - [4 - [N, N-ビス
 (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミ
 ノ] ベンゾイルアミノ] - 1 - メチル - N - [3 -
 (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - ピロール
 カルボキサミド

(化合物 12) 4-[3-[4-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 13) 4-[4-[4-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物14) 4-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物15) 4-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 16) 4-[3-[3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物17) 4-[4-[3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物18) 4-[4-[3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 19) 4-[4-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 20) 4-[3-(ホルミルアミノ)ベンゾイ
ルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)
-2-ピロールカルボキサミド

(化合物21) 4-[4-(ホルミルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

10 -ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物25) 4-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物26) 4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物27) 4-[3-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物28) 4-[4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロリカルバキシ酸

30 (化合物 29) 4 - [4 - [4 - [3 - [N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ] - 1 -メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ] - 1 -メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

(化合物30) 4-[4-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

40 (化合物 3-1) 4-[3-[4-[4-[N, N-ビス
(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-
-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルア
ミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-
-ピロールカルボキサミド

(化合物32) 4-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ピロールカルボキサミド

50 (化合物33) 4-[3-[4-[3-[N,N-ビス

9

11

-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物56) 4-[4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物57) 4-[3-[4-(ビペリジノアセチルアミノ)-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物58) 4-[4-[4-(グアニジノアセチルアミノ)-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物59) 4-[3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物60) 4-[3-(ビペラジノアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物61) 4-[3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物62) 4-[3-(3-ビリジルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物63) 4-[4-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物64) 4-[4-(ビペラジノアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物65) 4-[3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物66) 4-[4-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
(化合物67) 4-[3-(4-ビリジルアセチルアミ

13

ミノ-3-メチル] フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 78) 4-[3-(1-メチルビペラジニルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド
 (化合物 79) 4-[3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 80) 4-[3-(ピペリジノアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 8-1) 4-[4-[4-(N,N-ジエチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 8-2) 4-[4-(4-ピリジルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 8-3) 4-[3-[4-(N,N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 8-4) 4-[4-[4-(N,N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-プロモエチル)アミノ-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物85) 4-[3-(3-ピリジルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 8-6) 4-[4-(3-ピリジルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチルフェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物 87) 4-[3-[4-[4-(N,N-ジエチルアミノ) プチリルアミノ]-1-メチル-2-ビロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチル]フェニル]-2-ビロールカルボキサミド

(化合物 8-8) 4-[4-[4-(N,N-ジエチルアミノ) プチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロ

10

ノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) ベンゾイルアミノ] -1-メチル-N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物9-1) 4-(3-ビペラジノアセチルアミノベンゾイルアミノ)-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

20 (化合物9-2) 4-[3-(4-ピリジルアセチルアミノ)-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物9-3) 4-[3-[4-(N,N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物94) 4-[3-(グアニジノアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-2-メチル]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド

(化合物9-5) 4-[4-[4-(N,N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチルフェニル]-2-ピロールカルボキ

サミド
(化合物96) 4-[4-(グアニジノアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N'-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]-2-メチ

40 ル】フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物 97) 4-[3-[4-[N, N-ジエチルアミノ) プチリルアミノ] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ-2-メチル] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド

(化合物98) 4-[4-(4-(ピリジルアセチルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-2-メチルエチル]アミン

50 (化合物 9-9) 4-「3-(グアニジノアセチルアミル」ラムル -2-ヒドロキシメチル

ノ) ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-メチル] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物100) 4- (4-ビペリジノアセチルアミノベンゾイルアミノ) - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-メチル] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物101) 4- [3- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物102) 4- [4- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物103) 4- [3- (グアニジノアセチルアミノ) ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物104) 4- [4- (グアニジノアセチルアミノ) ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物105) 4- [3- [4- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロビルカルボキサミド] - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物106) 4- [4- [4- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロビルカルボキサミド] - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物107) 4- [3- [4- (グアニジノアセチルアミノ) - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物108) 4- [4- [4- (グアニジノアセチルアミノ) - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物109) 4- [3- [3- (N, N-ジエチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロ

エチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物110) 4- [4- [3- (N, N-ジエチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物111) 4- [3- [4- [3- (N, N-ジエチルアミノ) プロビルカルボキサミド] - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物112) 4- [4- [4- [3- (N, N-ジエチルアミノ) プロビルカルボキサミド] - 1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物113) 4- [3- (グアニジノアセチルアミノ) ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物114) 4- [4- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物115) 4- [4- (グアニジノアセチルアミノ) ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド
 (化合物116) 4- [4- [3- (N, N-ジエチルアミノ) プロビルカルボキサミド] ベンゾイルアミノ] - 1-メチル-N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-クロロ] フェニル] - 2-ピロールカルボキサミド

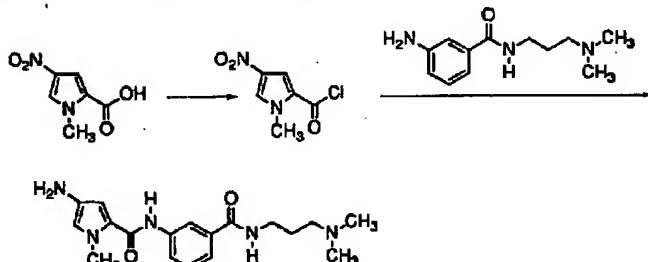
【0011】これらの化合物は、以下のように合成することができる。この説明の中、あるいは実施例の中で、
 40 DCCはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、CDIはN, N'-カルボニルジイミダゾール、HOSuはN-ヒドロキシコハク酸イミド、EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、DECPはジエチルシアノホスホネイト、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、DMFはジメチルホルムアミドを示す。Pd/Cはパラジウム付活性炭であり、通常はパラジウムは5ないし10%である。ディスタマイシン誘導体の一般的な合成方法は、文献(例えば、J. Org. Chem., 1981年、46巻、3492-3497頁、J. Org. Ch

17

e.m., 1985年、50巻、3774-3779頁、J. Am. Chem. Soc., 1990年、112巻、838-845頁等)に既に示されており、これらの方法に準じて行うことができる。

【0012】これらの化合物の合成は、各々ニトロ化合物を前駆体として、このニトロ基を相応するアミノ基に還元し、それに対してカルボニル基を酸塩化物として、あるいは一般的な縮合剤(例えば、DCC、CDI、EDCI、DECP等)によって縮合することができる。当然、DCCにHOBtを加える等の方法も一般的に行われる方法であり、この場合にも使用できる。これらの化合物の合成には、2つ以上のアミド化反応を行うが、その順番は自由に選んで行うことができる。

【0013】次に合成方法について具体的に説明する。これらの化合物の合成は、各々ニトロ化合物を前駆体として、このニトロ基を相応するアミノ基に還元し、それ*

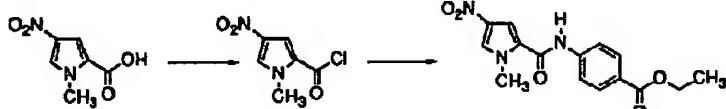


1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸を塩化チオニルを用いて塩化物とし、3-アミノ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]フェニルカルボキサミド(m-ニトロ安息香酸を塩化チオニルで処理し、トリエチルアミン存在下3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビルアミンと反応して得られる3-ニトロ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]フェニルカルボキサミド)を対応するアミノ化合物に還元したもの。)と反応し合成できる。以上の反応はクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン等の一般的な溶媒で行うことができる。塩化チオニルを用いてカルボン酸を塩化物に変換する反応においては、反応温度は、室温から溶媒の還流温度で行うことができる。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。また、4-

30 (1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)安息香酸エチルは、次式のように合成することができる【化6】。

【0016】

【化6】



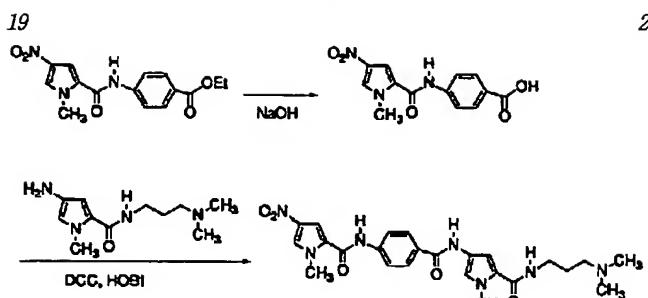
1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸を塩化チオニルあるいは塩化チオニルとDMFの混合物を用いて酸クロライトに変換する。この時、溶媒はクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエンあるいはジエチルエーテル等の一般的な溶媒を用いることができる。この時の反応温度は0℃から還流温度が望ましい。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。この酸クロライトと4-アミノ安息香酸エチルをトリエチルアミン存在下反応させることにより目的物を得る。溶媒はクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエンあるい

40 はジエチルエーテル等の一般的な溶媒を用いることができる。この時の反応温度は0から30℃が望ましい。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。

【0017】また、4-[4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミドは次式に示す方法で合成できる【化7】。

【0018】

【化7】

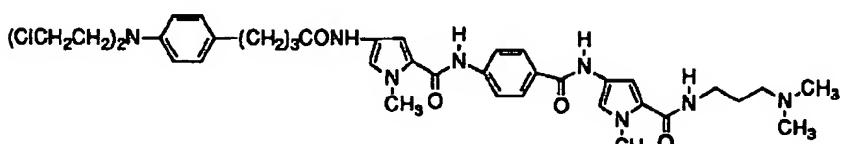
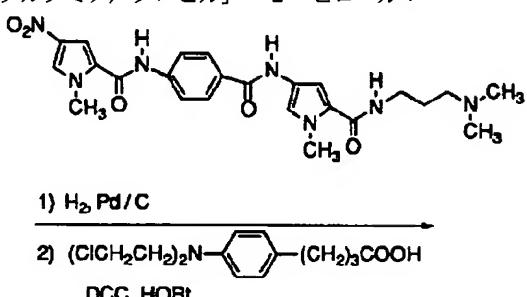


4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸は、4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸エチルを水酸化ナトリウム水溶液とエタノールの混合溶媒中で加熱することにより得られる。この時エタノールは5~90%の範囲であり、反応温度は80℃から還流温度である。反応は普通30分間から10時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。次に、4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸と、4-アミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロール*

- *カルボキサミドをDCCとHOBt存在下（あるいは他の一般的な縮合剤でもよい）反応させることにより目的物を得る。この時の溶媒は一般的な溶媒が用いられるがDMFが比較的よい結果を与える。反応温度は0～30℃が比較的よい結果を与える。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。さらに化合物13（実施例9）を例に合成方法を説明する〔化8〕。

[0019]

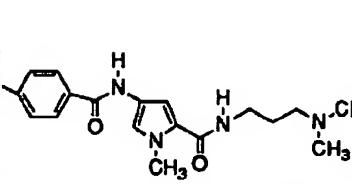
[11.8]



4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミドをPd/Cを触媒に用いて接触水素添加を行い、対応するアミノ体を合成することができる。この時の溶媒は一般的な溶媒が用いられるが、特にメタノール、エタノール等がよい結果を与える。必須ではないが、反応系にニトロ化合物の1~1.2倍モルの塩酸を加えて還元することもできる。反応は普通20分間から5時間程度で行える。ここで得るアミノ体にクロラムブシリドをDCCとHOBT存在下(他の一般的な縮合剤も用いることができる)に反応させて目的物を得ることができる。この時の溶媒は一般的な溶媒が用いられるが、DMFが比較的よい結果を与える。反応温度は0~30℃が比較的よい結果を与える。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を

- *カルボキサミドをDCCとHOBt存在下（あるいは他的一般的な縮合剤でもよい）反応させることにより目的物を得る。この時の溶媒は一般的な溶媒が用いられるがDMFが比較的よい結果を与える。反応温度は0～30℃が比較的よい結果を与える。反応は普通30分間から24時間程度で行えるが、TLC等で反応の進行状況を調べながら行うのがよい。さらに化合物13（実施例9）を例に合成方法を説明する【化8】。

【0019】
【化8】

調べながら行うのがよい。同様に他の化合物も合成できる。また、R₁またはR₂部分の構造の変換は、以上の方に準じて行うことができる。

【0020】本発明の化合物の投与方法としては、投与対象の症状等により当然異なるが、成人1日当たり、0.01～1000mgを1度に、または数回に分割し、錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与剤または注射剤、座剤、輸血用等張液等の非経口投与剤として投与できる。

40 0.1～1000mgを1度に、または数回に分割し、錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与剤または注射剤、座剤、輸血用等張液等の非経口投与剤として投与できる。

【0021】製剤化は公知の方法によって可能である。例えば錠剤とする場合、吸着剤としては結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等を用い、賦形剤としてはトウモロコシデンプン、乳糖、燐酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が用いられる。崩壊剤としてはデンプン、寒天、炭酸カルシウム等を、潤滑剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルク等を用いる。また、注射剤とす

る場合、化合物の水溶液または、綿実油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、オリーブ油等を用いた非水性溶液、さらに本発明の化合物に水を加え、適切な界面活性剤の存在下に懸濁性水溶液、さらにはHCO-60等の界面活性剤等を用いた乳濁液として使用される。なお、本発明の化合物の副作用は、抗癌剤として用いる程度には問題がないレベルである。

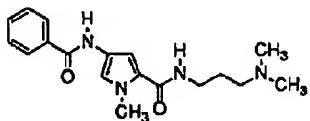
【0022】

【実施例】以下に本発明の実施例として、化合物の合成例および抗癌活性試験例について詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

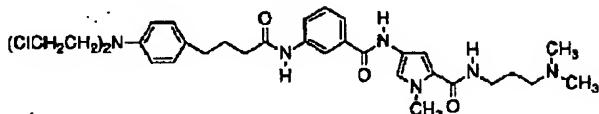
実施例1 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド [化9]

【0023】

【化9】



4-アミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド 0.07 g (0.31 mmol) を塩化メチレン 5 mL に溶解し、氷冷下 トリエチルアミン 5.2 μL (0.39 mmol, 1.2 等モル)、ベンゾイルクロライド *

(反応1) 4-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド

3-ニトロ安息香酸 0.22 g (1.32 mmol) を塩化メチレン 8 mL に溶解 (溶解残りあり) し、塩化チオニル 0.15 mL (2.1 mmol, 1.6 eq) を加え、DMF 10 滴を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒および未反応の塩化チオニルを減圧下留去した。残渣を塩化メチレン 20 mL に溶解し、窒素雰囲気下氷冷攪拌した。トリエチルアミン 0.18 mL (1.3 mmol, 1.0 eq)、4-アミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミドの塩化メチレン溶液 5 mL を順に加え、氷浴をはずし 1 時間攪拌した。反応終了を確認後、塩化メチレンと水を加えて分液し、水層を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を合わせて、0.5 N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で 1 度ずつ洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体をメタノールとエーテルで洗い、標題化合物を淡黄白色結晶として得た。(0.25 g, 52%)
mp. 173-176°C

* 43 μL (0.37 mmol, 1.2 等モル) を加え、氷浴をはずし、1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をクロロホルムにとかし、シリカゲルカラムで精製し (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 100/5/0.5 で溶出) 溶出フラクションを濃縮、塩化メチレン-エーテルから結晶化し、標題化合物を黄白色結晶として得た。(70 mg, 69%)

mp. 130-134°C

NMR (CDCl₃) δ: 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.78 (ddd, 2H)

IR (KBr) ; 3300, 2946, 2818, 1651, 1527 cm⁻¹ 元素分析 (計算値 H₂O を含む)
C: 62.41, H: 7.56, N: 16.17 (分析値) C: 61.75, H: 7.37, N: 15.96

【0024】実施例2 4-[[3-[4-[(N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ)フェニル]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド [化10]

【0025】

【化10】

(反応2) 4-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド

3-ニトロ安息香酸 0.22 g (1.32 mmol) を塩化メチレン 8 mL に溶解 (溶解残りあり) し、塩化チオニル 0.15 mL (2.1 mmol, 1.6 eq) を加え、DMF 10 滴を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒および未反応の塩化チオニルを減圧下留去した。残渣を塩化メチレン 20 mL に溶解し、窒素雰囲気下氷冷攪拌した。トリエチルアミン 0.18 mL (1.3 mmol, 1.0 eq)、4-アミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミドの塩化メチレン溶液 5 mL を順に加え、氷浴をはずし 1 時間攪拌した。反応終了を確認後、塩化メチレンと水を加えて分液し、水層を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を合わせて、0.5 N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で 1 度ずつ洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体をメタノールとエーテルで洗い、標題化合物を淡黄白色結晶として得た。(0.54 mmol, 100%)

クロラムブシリ 0.17 g (0.56 mmol) を THF 5 mL に溶解し、CDI 0.12 g (0.74 mmol, 1.3 eq) を加え、窒素ガス流下室温で 1.5 時間、40°C で 30 分間攪拌した。氷冷し 4-[(3-アミノベンゾイル)アミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ビロールカルボキサミド (100% として 0.54 mmol) / THF

23

4mL溶液を5分かけシリンジから滴下した。氷浴をはずし室温で20時間反応後、減圧下濃縮しシリカゲルカラムにて精製し(クロロホルム/メタノール8-12%で溶出)、酢酸エチルとエーテルより結晶化することで標題化合物を白色結晶として得た。(80mg, 23%)

mp. 147-152°C

NMR(DMDO-d₆) δ: 10.25(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.12(t, 1H), 8.06(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.25(s, 1H), 7.05(d, 2H), 6.85(s, 1H), 6.67(d, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 8H), 3.20(q, 2H), 2.52(t, 2H), 2.33(t, 2H), 2.27(t, 2H), 2.16(s, 6H), 1.86(m, 2H), 1.62(m, 2H)

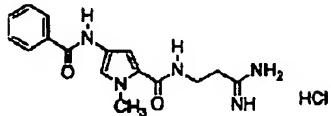
IR(KBr) 2946, 1633, 1520, 1281, 806 cm⁻¹

元素分析(計算値1/2H₂Oを含む) C: 60.18, H: 6.79, N: 13.22, Cl: 11.10
(分析値) C: 60.37, H: 6.79, N: 12.74, Cl: 11.09

【0027】実施例3 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-(2-アミジノエチル)-2-ビロールカルボキサミド [化11]

【0028】

【化11】



4-アミノ-1-メチル-N-(2-アミジノメチル)-2-ビロールカルボキサミド 0.12g (0.57mmol) を塩化メチレン2mL、ピリジン1.5mL、DMF 6mLに溶解し、氷冷、窒素気流下ベンゾイルクロライド0.1mL (0.86mmol) を滴下した。滴下終了後、氷浴をはずし1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムで精製(15%のメタノールを含むクロロホルム+酢酸で溶出)し、溶出フラクションを濃縮し酢酸エチル-アセトニトリルより結晶化した。(0.13g, 73%)

NMR(DMSO-d₆) δ: 10.36(s, 1H), 9.03(bs, 2H), 8.69(bs, 2H), 8.29(t, 1H), 7.94(d, 2H), 7.50(m, 3H), 7.30(s, 1H), 6.98(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.66(m, 2H), 2.64(t, 2H)

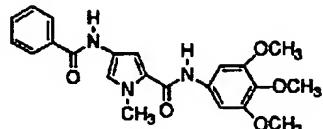
【0029】実施例4 4-ベンゾイルアミノ-1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2

24

-ビロールカルボキサミド [化12]

【0030】

【化12】



4-アミノ-1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ビロールカルボキサミド (1.28mmol) をピリジン20mLに溶解し、窒素気流下氷冷攪拌した。塩化ベンゾイル0.18mL (1.55mmol, 1.2等モル) を加え、室温にもどし1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン-水で分液し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムで精製(クロロホルム/メタノール1~2%で溶出)、溶出フラクションを濃縮し、塩化メチレン-エーテルより結晶化することで標題化合物を白色結晶として得た。(0.34g, 65%)

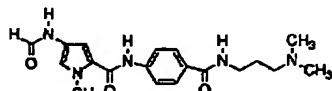
mp. 212-215°C (dec.)

20 NMR(CDCl₃) δ: 7.91(s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.53(q, 1H), 7.48(q, 2H), 7.18(s, 1H), 6.87(m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.86(s, 6H), 3.82(s, 3H)
IR(KBr) ; 3353, 2935, 2863, 1648, 1510 cm⁻¹ 元素分析(計算値3/4H₂Oを含む) C: 62.48, H: 5.84, N: 9.98
(分析値) C: 62.65, H: 5.63, N: 9.85

30 【0031】実施例5 3-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ビロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]ベンズカルボキサミド [化13]

【0032】

【化13】



(反応1) 3-ニトロ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド
m-ニトロ安息香酸 10.0g (60mmol) と塩化チオニル 21.4g (180mmol) を混合し、3時間加熱還流させた。溶媒を留去し、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルアミン 6.13g (60mmol) とトリエチルアミン 6g (60mmol) の混液(塩化メチレン50mL中)に氷冷下滴下した。室温で攪拌、一夜放置。氷水にあけクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥して目的物 8.0mg (5.3.2%)を得た。エーテル-ヘキサンで再結晶した

(薄黄色の粉末)。

NMR (CDCl₃) δ : 9. 55 (b, 1H), 8. 56 (s, 1H), 8. 33 (d, 1H), 8. 26 (d, 1H), 7. 64 (t, 1H), 3. 61 (m, 2H), 2. 59 (m, 2H), 2. 38 (s, 6H), 1. 80 (m, 2H)

【0033】(反応2) 3-アミノ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド

3-ニトロ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド2. 3g (9mmol)を80mLのメタノールに溶解し、320mgの10%Pd/Cを加えて、室温で水素添加した。ニトロ体消失後、触媒を除き、メタノールを留去した。シリカゲルカラム(クロロホルムにメタノール15-30%を含む)で精製した。やや赤味を帯びた透明の液体を得た。2. 0g (98. 7%)

NMR (CDCl₃) δ : 7. 19 (t, 1H), 7. 12 (s, 1H), 7. 10 (d, 1H), 6. 84 (d, 1H), 4. 40 (s, 3H), 3. 42 (m, 2H), 2. 46 (m, 2H), 2. 31 (s, 6H), 1. 80 (t, 2H)

【0034】(反応3) 3-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド

1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸4. 25mg (2. 5mmol)を塩化チオニルを用いて酸塩化物とし、これに塩化メチレン5mLを加えて冰冷下3-アミノ-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド553mg (2. 5mmol)の塩化メチレン懸濁液(ほとんど溶けている)30mLとトリエチルアミン1mLの混合溶液中に滴下した。5分間で室温に戻し、そのまま2時間攪拌した(溶液は白濁)。やや黄色味を帯びた白色粉末を濾取した。塩化メチレンで洗って420mgを得た。これをメタノールで再結晶して376mg (40. 3%)を得た。さらに濾液から670mgの結晶を得た(混合物)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 10. 30 (s, 1H), 10. 15 (b, 1H), 8. 64 (t, 1H), 8. 23 (d, 2H), 7. 88 (d, 1H), 7. 78 (s, 1H), 7. 59 (d, 1H), 7. 43 (t, 1H), 3. 97 (s, 3H), 3. 07 (m, 2H), 2. 74 (s, 6H), 1. 91 (m, 2H)

【0035】(反応4) 3-(1-メチル-4-アミノ-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド

300mg (0. 80mmol)の3-(1-メチル-

4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミドを150mLのメタノールに溶解し、100mgの10%Pd/Cを加え、室温で水素気流下または雰囲気下で攪拌した。Pd/Cを除き、THFに置換しながらメタノールを留去した。200mg (72. 5%)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 9. 69 (s, 1H), 8. 57 (t, 1H), 8. 18 (s, 1H), 7. 83 (d, 1H), 7. 49 (d, 1H), 7. 35 (t, 1H), 6. 57 (s, 1H), 6. 40 (s, 1H), 3. 75 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 1. 90 (m, 2H), 1. 76 (m, 2H)

【0036】(反応5) 3-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド

ギ酸1. 0mLをTHF 1. 5mLに溶かし、CDI 471mg (2. 6mmol)を、3mLのTHFに溶かしたものに加えて、15分間攪拌した。これを-40℃(ドライアイス+四塩化炭素+アセトン)で3-(1-メチル-4-アミノ-2-ピロールカルボキサミド)-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]フェニルカルボキサミド200mg (0. 58mmol)を7mLのメタノールに溶かした溶液に滴下した。-40℃で15分間攪拌し、溶媒を留去して、シリカゲルカラム(溶出溶媒:クロロホルム85+メタノール15+アンモニア水6)で精製した。やや黄色のアモルファス状になったが結晶化しなかった。190mg (87. 8%)。これを2mLのイソプロピルアルコールに溶解し、酢酸エチル2mLを加え、塩酸(4N)/ジオキサン0. 1mLを加え、生じた結晶を濾取した。吸湿してアメ状となり、濾取の時にロスがあった。エーテル中でよく洗い、粉末とした。100mg (48%)。mp. 103℃から変化が認められたが、140℃以上で分解した。

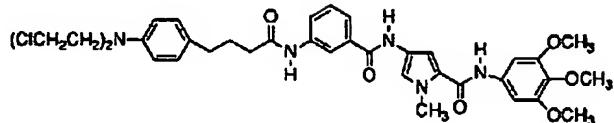
NMR (DMSO-d₆) δ : 10. 14 (s, 1H), 10. 05 (b, 1H), 9. 99 (s, 1H), 8. 62 (t, 1H), 8. 22 (s, 1H), 8. 14 (s, 1H), 7. 86 (d, 1H), 7. 53 (d, 1H), 7. 39 (t, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 07 (s, 1H), 3. 85 (s, 3H), 3. 08 (m, 2H), 2. 50 (s, 6H), 1. 93 (m, 2H)

IR (KBr) 3405, 3082, 2961, 2707, 1655, 1586, 1542, 1482, 1402, 1304 cm⁻¹

元素分析(計算値H₂Oを含む) C: 53. 58, H: 6. 63, N: 16. 80, C1: 8. 32 (分析値) C: 54. 50, H: 6. 42, N: 15. 31, C

1 : 8. 22

[0037] 実施例6 4-[3-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-*



(反応1) 4-[N-(3-アミノベンゾイル)アミノ]-1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド

1-メチル-4-[N-(3-ニトロベンゾイル)アミノ]-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド0.16g(0.36mmol)をDMF3mL、メタノール2mLに溶解し10%Pd/Cをスパーーテル1杯加え接触水素添加を行った。反応終了後触媒を濾別し、減圧下濃縮することにより標題化合物を薄茶色オイルとして得た。これをそのまま次反応へ用いた。

[0039] (反応2) 4-[4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリクロライド

クロラムブシリ0.13g(0.43mmol)をクロロホルム2mLに溶解し、オキシ塩化リン1.0gを加え、60℃オイルバス中4時間攪拌した。減圧下濃縮し、未反応のオキシ塩化リンを除くため少量の石油エーテルで4回洗浄し、標題化合物を黄色オイルとして得た。これをそのまま次反応へ用いた。

[0040] (反応3) 4-[3-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド

4-[3-アミノベンゾイル]アミノ]-1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド(ニトロ体より100%として0.22mmol)をピリジン2mLに溶解し、窒素気流下、氷冷攪拌した。4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルブチリクロライド/塩化メチレン2.5mL溶液を滴下し、室温にもどし2時間攪拌した。減圧下濃縮した後、残渣をアセトンに溶かしシリカゲルに吸着させ、カラムクロマトにて粗精製を行い(クロロホルム/メタノール6~10%で溶出)、さらにTLCで精製(クロロホルム/メタノール100/10)し、エーテル/アセトンより結晶化することにより標題化合物を淡黄色結晶として得た。(26mg、1.1%)

mp. 280℃以上

NMR(DMSO-d₆+CDCl₃) δ: 9.97

* (3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピロールカルボキサミド [化14]

[0038]

[化14]

10 (s, 1H)、9.69(s, 1H)、9.37(s, 1H)、8.11(s, 1H)、7.88(d, 1H)、7.6(d, 1H)、7.36(t, 1H)、7.30(s, 1H)、7.18(s, 1H)、7.15(s, 2H)、7.1(d, 2H)、6.64(d, 2H)、3.95(s, 3H)、3.86(s, 6H)、3.77(s, 3H)、3.71(m, 4H)、3.65(m, 4H)、2.41(t, 2H)、2.2(t, 2H)、1.98(m, 2H)

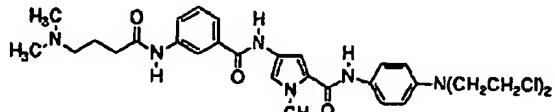
IR(KBr); 3305, 2963, 1645, 15

20 19, 1450cm⁻¹元素分析(計算値3/4H₂Oを含む)C:59.71, H:5.92, N:9.71、(分析値)C:59.53, H:5.65, N:9.75

[0041] 実施例7 4-[3-[4-[N,N-ジメチルアミノ]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-2-ピロールカルボキサミド [化15]

[0042]

[化15]



4-[3-[4-[N,N-ジメチルアミノ]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボン酸0.15g(0.40mmol)、HOBT60mg(0.44mmol)をナスフラスコに入れ窒素置換した。そこに、4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]アニリン塩酸塩0.12g(0.45mmol)をDMF4mLに溶解しトリエチルアミン62μL(0.44mmol)を加えた溶液を加え、氷冷下攪拌した。DCC93mg(0.45mmol)のDMF(2mL)溶液を滴下し(2分間)氷浴をはずし2時間攪拌した後、室温で一昼夜放置した。生じた結晶を濾別後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにて精製(クロロホルム/メタノール10~15%で溶出)し、更にTLC(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:20:1)で精製し、塩化メチレン-エーテルより結晶化することにより標題化合物を白色結晶とし

40 4-[3-[4-[N,N-ジメチルアミノ]ブチリルアミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボン酸0.15g(0.40mmol)、HOBT60mg(0.44mmol)をナスフラスコに入れ窒素置換した。そこに、4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]アニリン塩酸塩0.12g(0.45mmol)をDMF4mLに溶解しトリエチルアミン62μL(0.44mmol)を加えた溶液を加え、氷冷下攪拌した。DCC93mg(0.45mmol)のDMF(2mL)溶液を滴下し(2分間)氷浴をはずし2時間攪拌した後、室温で一昼夜放置した。生じた結晶を濾別後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにて精製(クロロホルム/メタノール10~15%で溶出)し、更にTLC(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:20:1)で精製し、塩化メチレン-エーテルより結晶化することにより標題化合物を白色結晶とし

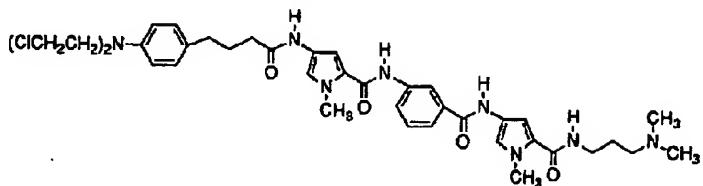
29

て得た。(8.3mg、3.5%)

mp. 173℃から分解が始まり、明確な融点はもたなかつた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.0. 3 (s, 1H), 1.0. 1 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 2.4 (t, 2H), 2.3 (t, 2H), 1.7 (m, 2H)

IR (KB r) 3304, 2953, 1642, 151*



(反応1) 4-[3-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド 0.50g (1.34mmol) を常法に従い接触水素添加を行い、対応するアミノ体へと導いた。これをDMF 6mLに溶解し、1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸0.23g (1.35mmol)、HOBt 0.20g (1.48mmol) を順に加え、窒素雰囲気下冰冷攪拌し、DCC 0.30g (1.45mmol) を加え、室温にもどし4時間攪拌後、一晩静置した。翌日生じた白色結晶をろ別後濾液を濃縮し、残渣に塩化メチレン-0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えたところ結晶が析出した。生じた結晶を濾取し、塩化メチレン層濃縮残渣とあわせシリカゲルカラムクロマトにて精製した(塩化メチレン/メタノール(24%)で溶出)。塩化メチレンより結晶化することにより標題化合物を白色結晶として0.50g (1.01mmol, 75.3%) 得た。

mp. 202-204℃

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.0. 31 (s, 1H) 1.0. 29 (s, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.1 (t, 1H) 7.9 (d, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.47 (t, 1H) 7.27 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.8 (s, 3H) 3.2 (q, 2H) 2.25 (t, 2H) 2.1 (s, 6H) 1.6 (m, 2H)

【0045】(反応2) 4-[3-[4-[4-
* 9, 1436 cm⁻¹元素分析(計算値、H₂Oを含むとして) C: 57.5 2, H: 6.32, N: 13.94、(分析値) C: 57.53, H: 6.0, N: 14.25

【0043】実施例8 4-[3-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド [化16]

【0044】

【化16】

20 -[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド

4-[3-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-2-ピロールカルボキサミド 0.35g (0.71mmol) を、10%Pd/C存在下接触水素添加を行い、対応するアミノ体へ導いた。これをDMF 1.0mLに溶解し、

30 クロラムブシル 246mg (0.71mmol, 1.0等モル)、HOBt 113mg (0.84mmol, 1.2等モル) を加え、窒素雰囲気下冰冷攪拌した。DCC 0.16g (0.84mmol, 1.2等モル) を加え氷浴をはずし6.5時間攪拌を続けた。生じた固体を濾別後濾液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、0.5N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、塩化メチレン抽出、塩化メチレン層をあわせて飽和食塩水洗浄を行った。硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムにて精製(塩化メチレン/メタノール(20%))にて溶出)し、エーテルより結晶化することにより標題化合物0.34g (63%) を淡黄白色結晶として得た。mp. 220℃から茶色に変化したが、明確な融点は示さなかった。

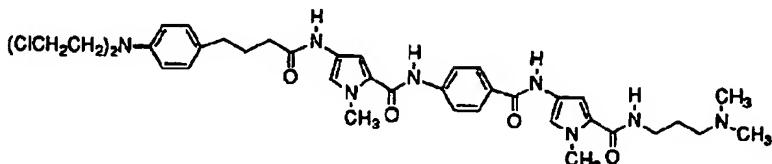
40 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.0. 26 (s, 1H), 1.0. 0 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84

31

(s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 8H), 3.2 (q, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3287, 2950, 1647, 1519, 1439, 1284, 806, 745

元素分析(計算値) C: 59.29, H: 6.55, N: 14.56, C1: 9.21 (分析値) C: 59.57, H: 6.69, N: 14.07, C1: 9.40 *



(反応1) 4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸エチル

1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸0.3g (1.76mmol) をエーテル9mLに懸濁し、溶解するまでDMFを加え、塩化チオニル0.31g (2.6mmol, 1.5等モル) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後残渣を塩化メチレン6mLに溶解し、氷冷下4-アミノ安息香酸エチル0.29g (1.76mmol, 1.0等モル)、トリエチルアミン0.24mL (1.72mmol, 0.98等モル) を加えた。室温に戻し2.5時間攪拌後、水と塩化メチレンを加え分液操作を行ったところ、水層に目的物が抽出されたため、5N水酸化ナトリウム水溶液にて水層をアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥の後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール(8%)で溶出)、エーテルで結晶化することにより、標題化合物を茶白色結晶として得た。(0.2g, 36%)

mp. 210-212°C

NMR (DMSO-d_6) δ : 10.4 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.33 (t, 3H)

[0048] (反応2) 4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸

4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) 安息香酸エチル0.21g (0.66mmol) をエタノール5mLに懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液5mLを加え90°Cで1時間加熱攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残った水溶液を4N塩酸にて酸性にし、生じた固体を滤過することにより、標題化合物を茶白色結晶として得た。(0.15g, 79%)

NMR (DMSO-d_6) δ : 10.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.9

* [0046] 実施例9 4-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミド [化17]

[0047]

[化17]

7 (s, 3H)

[0049] (反応3) 4-[4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミド

20 4-アミノ-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミド(相応するニトロ体0.55mmolより接触水素添加により合成)をDMF5mLに溶解し、4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)安息香酸0.15g (0.52mmol, 0.94等モル)、HOBT (82mg, 1.1等モル)を加え、窒素気流下氷冷攪拌した。DCC 0.12g (0.58mmol)を加え、室温にもどし3.5時間攪拌し、一晩放置した。翌日生じている固体をろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン(メタノール16-20%を含む))、エーテルより結晶化することにより、標題化合物を淡黄色結晶として得た。(0.13g, 47%)

NMR (DMSO-d_6) δ : 10.34 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.3 (t, 6H), 1.7 (m, 2H)

40 [0050] (反応4) 4-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]ベンゾイルアミノ]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-2-ピロールカルボキサミド

4-[4-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)フェニルカルボキサミド]-1-メチル-N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロビル]-

33

2-ピロールカルボキサミド 0.13 g (0.26 mmol) をメタノールに溶解し、10% Pd/C を用いて接触水素添加を行い、対応するアミノ体を合成した。触媒を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣を DMF 6 mL に溶解した。クロラムブシリ 85 mg (0.28 mmol, 1.1 等モル)、HOBT 45 mg (0.33 mmol, 1.3 等モル) を加え、窒素気流下冰冷攪拌し、DCC 61 mg (0.3 mmol, 1.15 等モル) を加え、室温にもどし 4.5 時間攪拌後、そのまま一夜放置した。生じた固体を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し (塩化メチレン/メタノール (20%) で溶出) エーテルで結晶化することにより標題化合物を淡黄白色結晶として得た。(5.7 mg, 29%)
 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.0, 1.6 (s, 1 H), 1.0, 0 (s, 1 H), 9.8 (s, 1 H), 8.1 (t, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 6.67 (d, 2 H), *

(表-1) 抗腫瘍活性試験結果

化合物	50%阻止濃度
化合物 3	2.7 (マイクログラム/mL)
化合物 10	5
化合物 12	11
化合物 13	2
化合物 35	3
化合物 37	4
ディスタマイシン	36

以上の結果からこれらの化合物の活性が高く、抗癌剤として有用であることが示された。これ故に、本発明の化合物は、優れた活性を持つ抗癌剤として使用される。使用される癌種は、白血病、骨肉腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、肺癌および頭頸部癌等である。

34

* 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.2 (q, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)
 I R (KBr) (cm⁻¹) ; 3293, 2950, 1644, 1519, 1438, 1247, 762
 元素分析 (計算値 O: 3CH₂Cl₂, 2.2H₂Oを含む) C: 56.31, H: 6.54, N: 13.72, Cl: 11.20 (分析値) C: 56.53, H: 6.54, N: 13.96, Cl: 11.00

10 【0051】実施例 10 (抗腫瘍活性試験)

これらの化合物の抗腫瘍活性について説明する。(表-1) に代表的な化合物の抗腫瘍活性を示す。方法は、インビトロの腫瘍細胞増殖阻害作用の測定であり、MTT アッセイとして確立されたものである。Cancer Res., 1988年、48巻、589-601頁に示された方法に準じて 50% の増殖阻害を起こすのに必要な濃度を求めた。単位はマイクログラム/ミリリットルである。腫瘍細胞としては P-388 を用いた (表-1) [表1]。

20 【0052】

【表1】

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)